



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 55162729 A

(43) Date of publication of application: 18.12.1980

(51) Int. Cl. C07C 47/00  
C07C 45/56  
// C07B 19/00

(21) Application number: 54070367  
(22) Date of filing: 04.06.1979

(71) Applicant: SUMITOMO CHEM CO LTD  
(72) Inventor: MUKOYAMA MITSUAKI  
SAKITO YOUJI  
ASAMI MASATOSHI

(54) ALPHA-HYDROXYALDEHYDE AND ITS  
PREPARATION

## (57) Abstract:

NEW MATERIAL: An optically active or racemic  $\alpha$ -hydroxyaldehyde of formula I (B is alkyl, alkenyl, alkynyl, or aralkyl, which may have functional groups; R is alkyl, alkenyl, alkynyl, aralkyl, or aryl, which may have functional groups), and an optically active or racemic aldehyde of formula II.

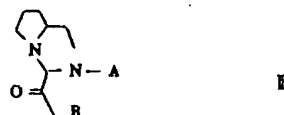
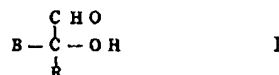
EXAMPLE: (R)-2-Hydroxy-2-phenylpropionaldehyde.

USE: Intermediate of medicines (e.g. atrolactamide) and pesticides.

PROCESS: The compound of formula I is prepared by reacting an optically active or racemic compound

of formula III (A is aryl) with a Grignard reagent, and hydrolyzing the product.

COPYRIGHT: (C)1980,JPO&Japio



⑨ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開

昭55-162729

⑫ Int. Cl.<sup>8</sup>  
 C 07 C 47/00  
 45/56  
 H C 07 B 19/00

識別記号

庁内整理番号  
 7824-4H  
 7824-4H  
 6742-4H

⑬ 公開 昭和56年(1980)12月18日

発明の数 4  
 審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ α-ヒドロキシアルデヒド及びその製造法

武蔵野市吉祥寺北町4-1-27

⑮ 特 願 昭54-70367

⑯ 発 明 者 浅見真年

⑰ 出 願 昭54(1979)6月4日

横浜市戸塚区公田町1272-27

⑱ 発 明 者 向山光昭

⑲ 出 願 人 住友化学工業株式会社

東京都杉並区南荻窪1-15-18

大阪市東区北浜5丁目15番地

⑳ 発 明 者 先施精治

㉑ 代 理 人 弁理士 木村勝哉 外1名

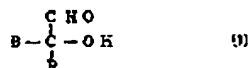
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

α-ヒドロキシアルデヒド及びその製造法

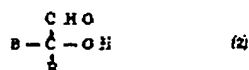
## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式 (I)



(式中、Bはアルキル基、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むもの、Rはアルキル基、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基、アリール基（但し、フェニル基を除く）もしくはこれらの有機部分に官能基を含むものを表わす）で示される光学活性α-ヒドロキシアルデヒド。

## (2) 一般式 (II)



(1)

(式中、Bはアルキル基（但し、メチル基、エチル基を除く）、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むもの、Rはアルキル基、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基、アリール基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むものを表わす）で示されるα-ヒドロキシアルデヒド。

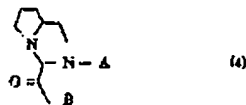
## (3) 一般式 (III)



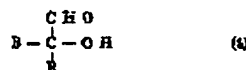
(式中、Bはアルキル基、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むもの、Rはアルキル基、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基、アリール基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むものを表わす）で示される光学活性もしくはラセミのアルデヒド。

(2)

(4) 一般式 (4)



(式中、Aはアリール基、Bはアルキル基、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むものを表わす)で示される光学活性もしくはラセムの化合物にグリニアル試薬を反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式 (4)



(式中、Bはアルキル基、アルキニール基、アルケニル基、アラルキル基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むもの、Rはアルキル基、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基、アリール基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むものを表わす)

(3)

(式中、Bはアルキル基、アルキニール基、アルケニル基、アラルキル基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むもの、Rはアルキル基、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基、アリール基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むものを表わす)で示される光学活性又はラセムのα-ヒドロキシアルデヒドの製造法に関するものである。

本発明の対象である一般式(4)で表わされる化合物を例示すれば、Bとしてメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、n-アミル基、n-ヘキシル基、n-ヘプテニル基、n-オクタニル基、2-ペンタニル基、3-ペンタニル基、4-ペンタニル基、4-メチル-4-ペンタニル基、エチニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基、3-ペンチニル基、3-ペンタニル基、ベンジル基、フェニル基、フェニルプロピル基等を、Rとしてメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、

(5)

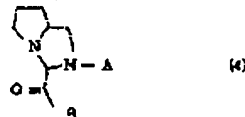
特開55-162729(2)

で示される光学活性もしくはラセムのα-ヒドロキシアルデヒドの製造法。

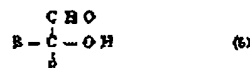
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は光学活性又はラセムのα-ヒドロキシアルデヒド類及びその製造法に関するものである。

さらに詳しくは本発明は一般式(4)



(式中、Aはアリール基、Bはアルキル基、アルケニル基、アルキニール基、アラルキル基もしくはこれらの有機部分に官能基を含むものを表わす)で示される光学活性又はラセムの化合物(以後アミナルと略称する)にグリニアル試薬を反応させ、次いで加水分解することを特徴とする一般式(4)



(4)

n-アミル基、n-ヘキシル基、n-ヘプテニル基、n-オクタニル基、2-ペンタニル基、3-ペンタニル基、4-ペンタニル基、4-メチル-4-ペンタニル基、エチニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基、3-ペンチニル基、3-ペンタニル基、ベンジル基、フェニル基、フェニルプロピル基等を挙げる事ができる。

本発明の対象であるα-ヒドロキシアルデヒドは医薬、農薬の中間原料となり得るものであり、特にその光学活性体の製造法は重要な意義を持つものである。例えばα-ヒドロキシ-2-フェニルプロピオンアルデヒドから誘導されるアトロラクタミドは医薬として用いられる。従来光学活性α-ヒドロキシアルデヒドの製造法としては例が少なく、例えば、J. Amer. Chem. Soc. 80, 300, 1014 (1958) にα-ヒドロキシ-2-フェニルプロピオンアルデヒド誘導体の製造法が記載されているが、その方法では光学活性体の製造が容易でなく、製造工程数が多く、ま

(6)

え得られた製品の光学純度は44%に過ぎない。

本発明者らは鋭意検討の結果、以下に述べるごとく高い光学純度を有するα-ヒドロキシアルデヒドの製造法を開発し、本発明を完成するに至った。

本発明で用いるアミナルは例えば参考例に掲げたように光学活性2-（N置換アミノノル）ピロリジンとグリオキシル酸エステル誘導体を原料として製造することができる。

本発明でいうグリニアル試薬とは一般にいわれるグリニアル試薬、例えばアルキルマグネシウムハライド、アルケニルマグネシウムハライド、アルキニルマグネシウムハライド、アリールマグネシウムハライド等の他これらの有機部分に官能基を含むようなものでもよい。

グリニアル試薬を反応させる時に用いる溶媒としてはエーテル、テトラヒドロフランもしくはこれらを含む混合溶媒など通常のグリニアル反応に用いられる溶媒でよい。反応温度は用いる溶媒の沸点以下で実施することができる。光

(7)

る試薬の置換基Rを適宜組み合わせることにより任意の立体配座を有するα-ヒドロキシアルデヒドを製造することができる。例えば3-ヒドロキシ-2-メチルブチルアルデヒドを製造するに際し、一般式(7)に示す置換基Rがメチル基であるアミナル試薬エチルグリニアル試薬を反応させればRの立体配座を有するものが得られ、一方置換基Rがエチル基であるアミナル試薬にメチルグリニアル試薬を反応させればRの立体配座を有するものが得られる（実施例3および5を参照）。

一般に不斉合成において得られた生成物と対称の立体配座を有する化合物を製造しようとする場合には、不斉源にその対映体を用いなければならぬ例が多い。

しかるに不斉源の対映体が入手できない場合や非常に高価な場合が多い工業的に不利である。

本発明においてはアミナルとグリニアル試薬の組み合わせで任意の立体配座を有するα-ヒドロキシアルデヒドを製造でき、またその原

(9)

特開55-162728(3)

字収率の高い製品を得るためには反応温度が高い方が望ましい。

グリニアル試薬を反応させた後、加水分解すれば光学活性α-ヒドロキシアルデヒドを製造することができるが、グリニアル試薬を反応させた後、エーテル体等の誘導体としてから加水分解し、α-ヒドロキシアルデヒド誘導体を製造することもできる（実施例9および10および11を参照）。

加水分解は通常0℃から200℃までが採用されるが、製造される光学活性α-ヒドロキシアルデヒドの安定性を考慮し低温の方が望ましい。

かくして(2)-R-（N置換アミノノル）ピロリジンを不斉源として得られた光学活性α-ヒドロキシアルデヒドは一般式(8)に示す置換基Rが置換基R'よりも大きい場合にはRの立体配座を有し、逆に置換基Rが置換基R'より小さい場合にはRの立体配座を有する。従つて、本発明で用いるアミナルの置換基Rとグリニアル

(8)

用いるアミナルは参考例に掲げたごとく同一の不斉源を用いて製造することができる。

さらに本発明を実施後、不斉源は容易に回収、再使用でも工業的に益するところが多い。

本発明の方法でラセミのアミナルを用いれば、ラセミのα-ヒドロキシアルデヒドが得られるので、本発明はラセミのα-ヒドロキシアルデヒドの製造法をも提供するものである。

以下の実施例で発明の具体的な説明をする。

実施例1

5-(8)-2-アセチル-3-アエロール-1, 3-ジアザビシクロ(3.0.0)オクタン250mgをエーテル5mlに溶解し、-70℃で冷却し、アエニルマグネシウムブライドのエーテル溶液3倍当量を加え1時間反応させた。飽和塩化アンモニウム水溶液3mlを加え、室温まで昇温させた。エーテル層を分離し、1%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、3%塩酸11mlを加えて12時間反応させた。エーテル層を分離し、飽和食

(10)

特開53-162729(4)

塩水で洗浄後、芒硝で乾燥した。減圧下エーテルを留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムで精製し、128 ml (76%) の (R)-2-ヒドロキシー-3-フェニルプロピオンアルデヒドを得た。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -28.5° (C = 1.000, ベンゼン) で光学収率 99% であった。

## 実施例 2

5-(8)-3-アセチル-3-フェニル-1, 3-ジアザビシタロ[3.3.0]オクタン1.41 g をエーテル27 ml に溶解し、-70°C に冷却し1.5 倍当量のエチルマグネシウムブロミドのエーテル溶液を滴下した。-70°C で1時間反応させた後、飽和塩化アンモニウム水溶液10 ml を加え、室温まで昇温させた。エーテル層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥した。減圧下エーテルを留去し、得られた残留物を20 ml のジメチルホルムアミドに溶解した。

水素化ナトリウム (56%) 0.68 g を加  
(11)

シングレット)、9.5 (1H、シングレット) であった。

## 実施例 8

5-(8)-2-アセチル-3-フェニル-1, 3-ジアザビシタロ[3.3.0]オクタン1.00 g をテトラヒドロフラン20 ml に溶解し、-70°C に冷却し、2.7 倍当量のピニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液を加え20時間反応させた。反応温度を徐々に0°C まで昇温させた。飽和塩化アンモニウム水溶液10 ml を加え室温まで昇温させた。反応溶液をエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥した。減圧下溶液を留去し得られた残留物を5 ml のジメチルホルムアミドに溶解した。水素化ナトリウム (56%) 0.98 g を加え60°C で3時間攪拌後、1.69 g のベンジルブロミドを加え1時間反応させた。反応液に水とエーテルを加え抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後芒硝で乾燥した。減圧下エーテルを留去し

(13)

え60°C で3時間攪拌後2.09 g のベンジルブロミドを加え、1時間反応させた。反応液に水とエーテルを加え抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後芒硝で乾燥した。減圧下エーテルを留去し、得られた残留物を7 ml ミナカラムで精製後、8 倍当量 60 ml とエーテル68 ml を加え0°C で4時間反応させた。エーテル層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥した。減圧下エーテルを留去し、得られた残留物をシリカゲルプレパラティブ TLC で精製し、596 mg (48%) の 5-(8)-ベンジルオキシ-2-フェニルプロピアルデヒドを得た。

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3.9° (C = 1.027, ベンゼン) で光学収率 78% であった。光学収率は旋光度測定法の 2-メチルブタン-1, 2-ジオールに誘導して決定した。nmr ピークは δ (ppm) = 0.9 (3H、トリプレット)、1.8 (3H、シングレット)、1.8 (2H、カルテット)、4.4 (2H、シングレット)、7.2 (6H、  
(12)

得られた残留物を7 ml ミナカラムで精製後、2 倍当量 40 ml とエーテル40 ml を加え0°C で12時間反応させた。エーテル層を分離し、飽和食塩水で洗浄後芒硝で乾燥した。減圧下エーテルを留去し、得られた残留物をシリカゲルプレパラティブ TLC で精製し、867 mg (44%) の (R)-2-ベンジルオキシ-3-メチル-3-ブチールを得た。  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +16.6° (C = 0.963, ベンゼン) で光学収率 93% であった。光学収率は旋光度測定法の 2-メチルブタン-1, 2-ジオールに誘導して決定した。nmr ピークは δ (ppm) = 1.4 (3H、シングレット)、4.4 (2H、シングレット)、5.1~5.2 (2H、マルチプレット)、7.3 (5H、シングレット)、9.8 (1H、シングレット) であった。

## 実施例 4

5-(8)-3-アセチル-3-フェニル-1, 3-ジアザビシタロ[3.3.0]オクタンに代えて5-(8)-3-アロビニル

(14)

—3—フエニル—1、3—ジアザビシクロ  
〔3.3.0〕オクタンを用いた他は実施例1  
と同様に行ない、(B)—2—ヒドロキシ—  
2—フエニル—3—メチル—4—アルデヒドを得た(収率  
80%)。〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8.56° (C = 1.147、  
ベンゼン)で光学収率は100%であった。

実施例5

5—(B)—2—アセチル—3—フエニル  
—1、3—ジアザビシクロ〔3.3.0〕オク  
タンに代えて5—(B)—2—プロピオニル  
—3—フエニル—1、3—ジアザビシクロ〔  
3.3.0〕オクタンを用い、またグリニアル  
試薬としてメチルマグネシウムアイオダイド  
を用いた他は実施例3と同様に行ない、(B)  
—2—ベンジルオキシ—2—メチル—4—アル  
デヒドを得た(収率41%)。

〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8.9° (C = 1.002、ベンゼン)  
で光学収率76%であった。

実施例6

6—(B)—2—アセチル—3—フエニル  
(15)

し、飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥した。  
減圧下エーテルを留去し、260mgの2—  
ヒドロキシ—2、3—ジメチル—6—ヘプタ  
ナールを得た。mp: 67°C (ppm) = 1.  
3 (3H、シグレット)、1.7 (6H、  
シグレット)、1.4~1.8 (4H、マ  
ルチプレット)、2.0 (2H、トリプレッ  
ト)、3.3 (1H、シグレット)、4.  
6 (2H、ブロードシグレット)、9.6  
(1H、シグレット)であった。

参考例1

(3)—2—(アミノメチル)ピロリジ  
ン2.64gとヒドロキシメトキシ酢酸メチル  
1.89gを80mlのベンゼンに溶解し、興  
隆で水を除去しながら30分間加熱還流した。  
減圧下溶液を留去し、得られた残留物を75  
mlのアトラセドロフランに溶解した。無水  
塩化マグネシウム1.57gを10分間加熱還  
流した後、-70°Cに冷却した。メチルマ  
グネシウムブロミドのエーテル溶液1.86倍量

(17)

参照53-182729(5)

—1、3—ジアザビシクロ〔3.3.0〕オク  
タンに代えて5—(S)—2—イソブチリル  
—3—フエニル—1、3—ジアザビシクロ〔  
3.3.0〕オクタンを用いた他は実施例1と  
同様に行ない、(R)—2—ヒドロキシ—3—  
フエニル—3—メチル—4—アルデヒドを  
得た(収率75%)。〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup> = -20.6°  
(C = 1.840、ベンゼン)で光学収率は  
94%以上であった。

実施例7

5—(B)—2—(ゲルメチル—5'—ヘキ  
セノイル)—3—フエニル—1、3—ジアザ  
ビシクロ〔3.3.0〕オクタン828mgを  
10mlのエーテルに溶解し-70°Cに冷却  
し、1.5倍当量のメチルマグネシウムブロミ  
ドのエーテル溶液を滴下した。-70°Cで1  
時間反応させた後、飽和塩化アンモニウム水  
溶液50mlを加え室温まで昇温させた。エー  
テル層を分離し、2倍量酢酸17mlを加え、  
0°Cで3時間反応させた。エーテル層を分離  
(16)

量を滴下し1時間反応させた後、飽和塩化ア  
ンモニウム水溶液10mlを加え室温まで昇  
温させた。反応液をエーテルで抽出し、飽和  
食塩水で洗浄後芒硝で乾燥させた。減圧下溶  
液を留去し得られた残留物をアルミナカラム  
で精製して2490mg(72%)の5—(B)  
—2—アセチル—3—フエニル—1、3—ジ  
アザビシクロ〔3.3.0〕オクタンを得た。

参考例2

グリニアル試薬としてエチルマグネシウム  
ブロミドを用いた他は参考例1と同様に行な  
い、5—(B)—2—プロピオニル—3—フ  
エニル—1、3—ジアザビシクロ〔3.3.0〕  
オクタンを得た(収率36%)。

(18完)

特開55-162729(8)

手 続 補 正 書 (自発)

昭和55年 6 月 9 日

特許庁長官 川 崎 明 雄 殿

1. 補正の提示

昭和54年 特許願第 70867 号

2. 発明の名称

ローヒドロキシアセヒド及びその製造法

3. 補正をする者

専断との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区北浜5丁目1番地

名 称 (802) 住友化学工業株式会社

代表者 土 方 成

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区北浜5丁目1番地

住友化学工業株式会社内

氏 名 伊藤士(0148) 本 村 秀 雄

TEL(03)220-3104

( 1 )

182

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第6頁下から第4～8行、同頁下から第2行、第9頁第2行、同頁第7行、同頁第8～10行、~~第11～13行~~ 同頁第13行および同頁下から第3行の「立体配置」を「立体配置」に訂正する。

以 上

( 2 完 )